

Translation of JP11-118794

Publication Date: April 30, 1999

Application No.: Hei9-285403

Filing Date: October 17, 1997

Applicant: Matsushita Electric Industrial Co., Ltd.

Inventor: Yoshiko MIYAMOTO

Inventor: Shin IKEDA

Inventor: Toshihiko YOSHIOKA

Inventor: Shiro NANKAI

[Title of the Invention]

METHOD AND ELEMENT FOR MEASURING HEMATOCRIT VALUE

[Abstract]

[Object] To provide a method and an element for measuring hematocrit value in blood quickly and conveniently.

[Means for Solving the Problems] The element for measuring hematocrit value includes an electrically insulating substrate, an electrode system having at least two electrodes, and a reagent layer each formed on the substrate. The reagent layer contains an acid being solid at normal temperature and having an acid dissociation constant  $pK$  of 2 to 11 in such an amount as to have a concentration of 10 to 100 mM when the acid is dissolved in about a drop supplied from a sample being measured. A sample is supplied to the reagent layer and conductivity is measured between the electrodes to determine the hematocrit value in the blood sample.

What is claimed is:

1. An element for measuring hematocrit value comprising:  
an electrically insulating substrate;  
an electrode system including at least two electrodes formed on the substrate; and  
a reagent layer formed on the substrate, wherein  
the reagent layer contains an acid being solid at normal temperature and having an acid dissociation constant  $pK$  of 2 to 11 in such an amount to have a concentration of 10 to 100 mM when the acid is dissolved in a supplied sample being measured.
2. A method for measuring hematocrit value using an element for measuring hematocrit value including an electrically insulating substrate, an electrode system having at least two electrodes formed on the substrate, and a reagent layer having an acid being solid at normal temperature formed on the substrate, comprising steps of:  
adding a blood sample to the reagent layer to dissolve the acid in the blood sample at a concentration of 10 to 100 mM; and  
measuring conductivity or electric resistance between the above two electrodes.

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Technical Field]

The present invention relates to an element for measuring hematocrit value and a method for measuring hematocrit value using the

element.

[0002]

[Background Art]

Hematocrit value in whole blood is called volume percent of red blood cell and used for the diagnosis of anemia or polycythemia. At the present time, in order to measure the hematocrit value, the following method is employed: blood is poured into a glass capillary tube; and the tube is centrifuged at a rotation speed of 12,000 per minute for 4 to 5 minutes to determine a relative ratio of the separated blood cells. In addition, the hematocrit value can be also determined with an apparatus for automatically measuring the number of red blood cells as well as by a hemoglobin concentration measured using a reagent for quantitatively determining the hemoglobin concentration.

[0003]

[Technical Problems to be Solved]

Since the conventional methods for measuring the hematocrit value need a high speed centrifuge, the hematocrit value cannot be conveniently measured everywhere. Accordingly, it is an object of the present invention to provide an element for quickly and conveniently measuring hematocrit value in blood and a method using the element.

[0004]

[Means to Solve the Problems]

In order to solve the problems described above, the element for measuring hematocrit value of the present invention includes an electrically insulating substrate, an electrode system having at least two electrodes

formed on the substrate, and a reagent layer formed on the substrate. The reagent layer contains an acid being solid at normal temperature and having an acid dissociation constant  $pK$  of 2 to 11 in such an amount to have a concentration of 10 to 100 mM when the acid is dissolved in about a drop supplied from a sample being measured. In order to measure the hematocrit value using the measurement element, a blood sample is added to the reagent layer and conductivity or electric resistance is measured between the above two electrodes.

[0005]

[Best Mode for Carrying Out the Invention]

Fig. 1 is a plan view showing a schematic constitution of the element for measuring hematocrit value of the present invention. Here, a reference numeral 1 shows an electrically insulating substrate made of polyethylene terephthalate. On the substrate 1, electrically conductive paste is printed by screen printing to form lead parts 2 and 3 and two electrode parts 4 and 5. Furthermore, electrically insulating paste is printed by screen printing so as to partially cover the leads, whereby an electrically insulating layer 6 is formed to make each exposed area of the electrodes 4 and 5 to be constant. On the substrate, a reagent layer 7 is formed so as to preferably cover the electrodes 4 and 5.

[0006]

When a blood sample is supplied to the reagent layer 7 on the substrate, an acid in the reagent layer is dissolved to increase the concentration of hydrogen ions in the sample. However, due to strong buffer action of an imidazole group in a molecule of hemoglobin in blood cells,

a part of the hydrogen ions are trapped on a nitrogen atom of the imidazole ring. The conductivity of a blood sample is controlled depending on the concentration of dissolved ions rather than the amount of blood cells, and therefore, the conductivity of the blood sample is reduced by the buffer action. Meanwhile, the buffer action is increased as the amount of blood cells, that is, the hematocrit value is increased. Consequently, the hematocrit value can be determined based on the measurement of the conductivity.

[0007]

A suitable acid used here is an acid being solid at normal temperature and having an acid dissociation constant of 2 to 11, where the acid dissociation constant is defined as  $pK = -\log K$  when an equilibrium constant is  $K$ . Furthermore, an amount of the acid contained in the reagent layer is such amount as to have a concentration of 10 to 100 mM when the acid is dissolved in about a drop of a sample, generally, blood that is supplied to the reagent layer. Examples of the acid used in the element for measuring hematocrit value of the present invention include gluconic acid, citric acid, 2-(N-morpholino)ethanesulfonic acid, and sodium dihydrogen phosphate as shown in Examples, as well as aliphatic carboxylic acids such as malic acid, oxalic acid, and tartaric acid, and aromatic carboxylic acids such as benzoic acid.

[0008]

Furthermore, the reagent layer may contain a hydrophilic polymer. The hydrophilic polymer accelerates dissolution in the reagent layer as well as works as a carrier of the acid. Suitable hydrophilic polymer to be used is one or more polymers selected from carboxymethyl cellulose, hydroxyethyl

cellulose, hydroxypropyl cellulose, carboxyethyl methyl cellulose, polyvinyl pyrrolidone, polyvinyl alcohol, gelatin and derivatives thereof; polymers of acrylic acid, salts thereof, methacrylic acid, and salts thereof; starch and derivatives thereof; and polymers of maleic anhydride and salts thereof.

[0009]

[Examples]

Hereinafter, the present invention will be described in further detail with reference to examples.

(Example 1)

As shown in Fig. 1, on an electrically insulating substrate 1 made of polyethylene terephthalate, lead parts 2 and 3, electrode parts 4 and 5, and an electrically insulating layer 6 were formed, then 5 microliters of a solution of 20 micromoles of gluconic acid dissolved in 1 milliliter of water was added dropwise so as to cover the electrode parts 4 and 5, and dried in a warm air dryer at 50°C for 10 minutes to form a reagent layer 7. To the reagent layer 7 of the element for measuring hematocrit value having such structure, a blood sample was supplied. Each blood sample used here had a hematocrit value of 25%, 35%, 45%, or 55%. After 10 seconds from supplying the blood, each conductivity between the electrodes 4 and 5 was measured to reveal the correlation between the hematocrit values and the resistance values between the electrodes as shown in Fig. 2.

[0010]

(Example 2)

To the electrode parts formed in the same manner as in Example 1, 5 microliters of a solution of 30 micromoles of citric acid dissolved in 1

milliliter of water was added dropwise and then dried in a warm air dryer at 50°C for 10 minutes to form a reagent layer 7. The correlation between the hematocrit values and the resistance values measured in the same manner as in Example 1 is shown in Fig. 2.

[0011]

(Example 3)

To the electrode parts formed in the same manner as in Example 1, 5 microliters of a solution of 10 micromoles of 2-(N-morpholino)ethanesulfonic acid dissolved in 1 milliliter of water was added dropwise and then dried in a warm air dryer at 50°C for 10 minutes to form a reagent layer 7. The correlation between the hematocrit values and the resistance values measured in the same manner as in Example 1 is shown in Fig. 2.

[0012]

(Example 4)

To the electrode parts formed in the same manner as in Example 1, 5 microliters of a solution of 30 micromoles of sodium dihydrogen phosphate dissolved in 1 milliliter of water was added dropwise and then dried in a warm air dryer at 50°C for 10 minutes to form a reagent layer 7. The correlation between the hematocrit values and the resistance values measured in the same manner as in Example 1 is shown in Fig. 2.

[0013]

[Effect of the Invention]

As described above, the hematocrit value in blood can be conveniently and quickly measured according to the invention.

[Brief Description of Drawings]

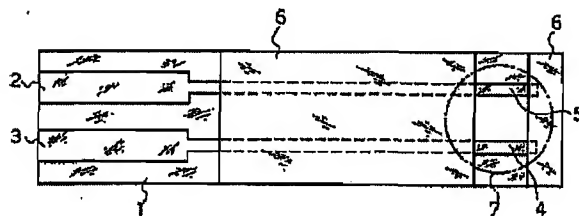
Fig. 1 is a plan view showing a schematic constitution of an element for measuring hematocrit value in an embodiment of the present invention.

Fig. 2 is a graph showing correlations between the hematocrit values and resistance values measured in Examples.

[Brief Description of Numerals]

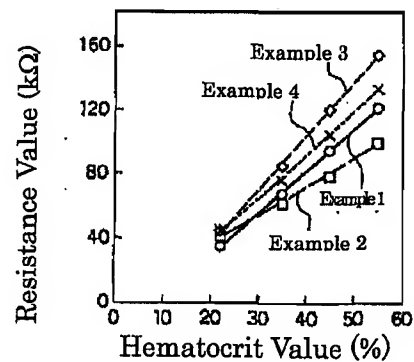
- 1 Electrically insulating substrate
- 2, 3 Lead
- 4, 5 Electrode
- 6 Electrically insulating layer
- 7 Reagent layer

Fig. 1



- 1. Substrate
- 4,5. Electrode
- 7. Reagent layer

Fig. 2



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-118794

(43) 公開日 平成11年(1999) 4月30日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

G 0 1 N 33/49  
27/06

識別記号

F I

G 0 1 N 33/49  
27/06

B  
Z

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 3 頁)

(21) 出願番号 特願平9-285403

(22) 出願日 平成9年(1997)10月17日

(71) 出願人 000003821

松下電器産業株式会社  
大阪府門真市大字門真1006番地

(72) 発明者 宮本 佳子

大阪府門真市大字門真1006番地 松下電器  
産業株式会社内

(72) 発明者 池田 信

大阪府門真市大字門真1006番地 松下電器  
産業株式会社内

(72) 発明者 吉岡 俊彦

大阪府門真市大字門真1006番地 松下電器  
産業株式会社内

(74) 代理人 弁理士 東島 隆治 (外1名)

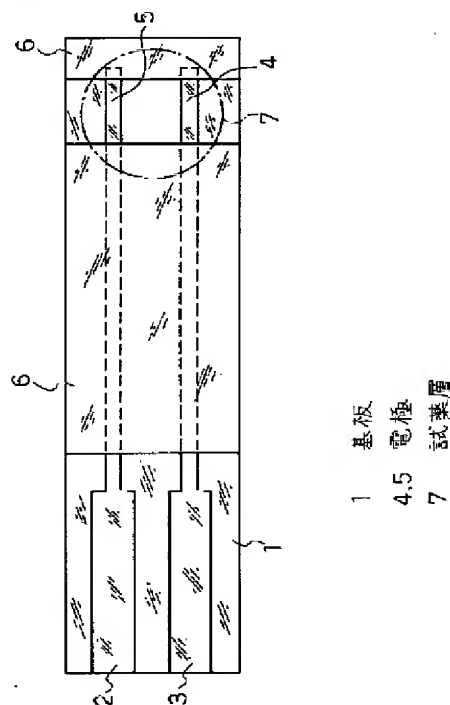
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヘマトクリット値測定用素子およびヘマトクリット値の測定方法

(57) 【要約】

【課題】 血液中のヘマトクリット値を迅速かつ簡便に測定する測定用素子および測定方法を提供する。

【解決手段】 電気絶縁性の基板、前記基板上に形成された少なくとも二つの電極を含む電極系および試薬層を備え、前記試薬層が、酸解離指数pKが2～11で常温において固体の酸を、供給される1滴程度の被測定試料に溶解したとき10～100mMの濃度となる量含有するヘマトクリット測定用素子。試料を試薬層に供給し、電極間の伝導度を測定することにより、血液試料のヘマトクリット値を求める。



**【特許請求の範囲】**

【請求項1】 電気絶縁性の基板、前記基板上に形成された少なくとも二つの電極を含む電極系および試薬層を備え、前記試薬層が、酸解離指数 $pK$ が2～11で常温において固体の酸を、供給される被測定試料に溶解したとき10～100mMの濃度となる量含有することを特徴とするヘマトクリット値測定用素子。

【請求項2】 電気絶縁性の基板、前記基板上に形成された少なくとも二つの電極を含む電極系および常温において固体の酸を含む試薬層を備えるヘマトクリット値測定用素子を用い、血液試料を前記試薬層に添加して血液試料中に前記酸を10～100mMの濃度に溶解させる工程、および前記二つの電極間の電導度または電気抵抗を測定する工程を有することを特徴とするヘマトクリット値の測定方法。

**【発明の詳細な説明】****【0001】**

【発明の属する技術分野】本発明は、ヘマトクリット値測定用素子、および同素子を用いたヘマトクリット値の測定方法に関する。

**【0002】**

【従来の技術】全血中のヘマトクリット値は、赤血球容積比と呼ばれ、貧血または多血症の診断に用いられる。現在、ヘマトクリット値の測定は、ガラス製の細管に血液を注入し、毎分12,000回転で4～5分間遠心後、分離した血球部分の相対比を計測する方法が採られている。また、赤血球数を自動的に測定する装置や、ヘモグロビン濃度を定量する試薬を用いて求めたヘモグロビン濃度から計算することも可能である。

**【0003】**

【発明が解決しようとする課題】従来のヘマトクリット値の測定方法によると、高速遠心機が必要であり、場所を選ばずにどこでも簡便に測定を行えるものではなかった。従って、本発明は、血液中のヘマトクリット値を迅速かつ簡便に測定する素子および同素子を用いた測定方法を提供することを目的とする。

**【0004】**

【課題を解決するための手段】上記の課題を解決するために本発明のヘマトクリット値測定用素子は、電気絶縁性の基板、前記基板上に形成された少なくとも二つの電極を含む電極系および試薬層を備え、前記試薬層が、酸解離指数 $pK$ が2～11で常温において固体の酸を、供給される1滴程度の被測定試料に溶解したとき10～100mMの濃度となる量含有することを特徴とする。この測定用素子を用いてヘマトクリット値を測定するには、血液試料を前記試薬層に添加する工程および前記二つの電極間の電導度または電気抵抗を測定する。

**【0005】**

【発明の実施の形態】図1は本発明のヘマトクリット値測定用素子の概略構成を示す平面図である。1はポリエ

チレンテレフタレートからなる電気絶縁性の基板を示す。この基板1上にスクリーン印刷により導電性ペーストを印刷してリード部分2、3と二つの電極部分4と5を形成してある。さらにスクリーン印刷により、リードを部分的に覆うように、電気絶縁性ペーストを印刷して電気絶縁層6を形成し、電極4及び5の露出部分の面積を一定にしている。この基板上に、好ましくは電極4および5を覆うように試薬層7を形成する。

【0006】基板上の試薬層7に血液試料が供給されると、試薬層中の酸が溶解し、試料液中の水素イオン濃度が増加する。しかしながら、血球中のヘモグロビン分子中に存在するイミダゾール基の強い緩衝作用により、イミダゾール環の窒素原子上に一部の水素イオンが捕捉される。血液試料の電導度は、血球量よりも溶存イオン濃度に支配されるため、前記の緩衝作用により血液試料の電導度は減少する。一方、緩衝作用は、血球量すなわちヘマトクリット値の増加に伴い強くなることから、電導度の測定に基づいてヘマトクリット値を求めることができる。

【0007】ここに用いる酸としては、平衡定数を $K$ としたとき $pK = -\log K$ で定義される酸解離指数2～11で、常温において固体の酸が適当である。また、試薬層に含有させる酸の量は、試薬層に供給される試料、通常血液の1滴程度に溶解して10～100mMの濃度となる量とする。本発明のヘマトクリット測定用素子に用いる酸としては、以下の実施例に示すグルコン酸、クエン酸、2-（ $N$ -モルホリノ）エタンスルホン酸、およびリン酸二水素ナトリウムの他、リンゴ酸、シュウ酸、酒石酸などの脂肪族カルボン酸、あるいは安息香酸などの芳香族カルボン酸などを用いることができる。

【0008】また、試薬層中には、親水性高分子を含有させることができる。親水性高分子は試薬層の溶解を促進するとともに酸の担体として働く。適当な親水性高分子としては、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシエチルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ゼラチン及びその誘導体、アクリル酸及びその塩やメタクリル酸及びその塩の重合体、でんぷんおよびその誘導体、無水マレイン酸及びその塩の重合体から選ばれる一種類以上が用いられる。

**【0009】**

【実施例】以下、本発明を実施例によりさらに詳しく説明する。

《実施例1》図1のようにポリエチレンテレフタレートからなる電気絶縁性の基板1上に、リード部分2と3、電極部分4と5、および電気絶縁層6を形成した後、電極部分4および5を覆うように、グルコン酸20マイクロモルを水1ミリリットルに溶解した溶液を5マイクロリットル滴下し、50℃の温風乾燥機中で10分間乾燥させて試薬層7を形成した。このような構成のヘマトク

リット値測定用素子の試薬層7の部分に血液を供給した。ここに用いた血液のヘマトクリット値は25%、35%、45%、または55%のものである。血液供給から10秒後に電極4と5の間の電導度を測定したところ、ヘマトクリット値と電極間の抵抗値との間には図2に示すような相関関係があった。

【0010】《実施例2》実施例1と同様にして形成した電極部分に、クエン酸30マイクロモルを水1ミリリットルに溶解した溶液5マイクロリットルを滴下し、50℃の温風乾燥機中で10分間乾燥させて試薬層7を形成した。実施例1と同様にして測定した抵抗値とヘマトクリット値との関係を図2に示す。

【0011】《実施例3》実施例1と同様にして形成した電極部分に、2-(N-モルホリノ)エタンスルホン酸10マイクロモルを水1ミリリットルに溶解した溶液5マイクロリットルを滴下し、50℃の温風乾燥機中で10分間乾燥させて試薬層7を形成した。実施例1と同様にして測定した抵抗値とヘマトクリット値との関係を図2に示す。

【0012】《実施例4》実施例1と同様にして形成し

た電極部分に、リン酸二水素ナトリウム30マイクロモルを水1ミリリットルに溶解した溶液5マイクロリットルを滴下し、50℃の温風乾燥機中で10分間乾燥させて試薬層7を形成した。実施例1と同様にして測定した抵抗値とヘマトクリット値との関係を図2に示す。

【0013】

【発明の効果】以上のように本発明によると、血液中のヘマトクリット値を簡便にかつ迅速に測定することができる。

【図面の簡単な説明】

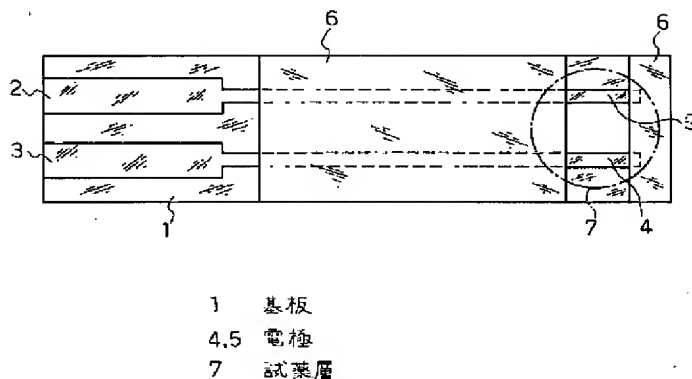
【図1】本発明の一実施例におけるヘマトクリット値測定用素子の概略構成を示す平面図である。

【図2】実施例において測定された抵抗値とヘマトクリット値との関係を示す図である。

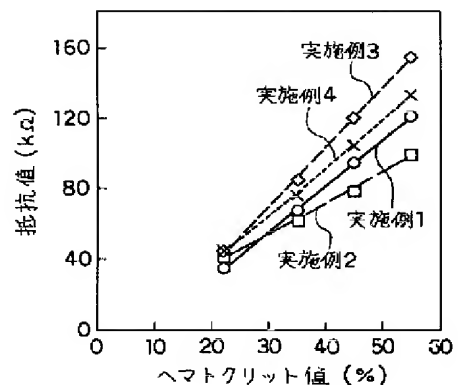
【符号の説明】

- 1 電気絶縁性の基板
- 2、3 リード
- 4、5 電極
- 6 電気絶縁層
- 7 試薬層

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(72)発明者 南海 史朗  
大阪府門真市大字門真1006番地 松下電器  
産業株式会社内